

Aus der Städtischen Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Z U E R I C H

Leiter: Prof. Dr. med. W. Burckhardt

Ist BUTAZOLIDIN^R ein Lichtschutzmittel?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

PIETRO DUCHINI

von Giubiasco / TI

genehmigt auf Antrag

von

Prof. Dr. med. H. Storck und Prof. Dr. med. W. Burckhardt

Zürich 1965

Buchdruckerei: Vervielfältigungsabteilung J.R. Geigy A.G., Basel

Einleitung und Literatur

Diese Arbeit wurde durch eine Publikation von H. P o z e n e l über den Einfluss von lokal angewendetem Phenylbutazon auf das UV-Erythem veranlasst. Dieser Autor stellte fest, dass Phenylbutazon in Form einer 5%-igen Salbe die Ausbildung des UV-Erythem beim Menschen hemmt, wenn die Salbe vor der Bestrahlung der Haut mehrmals appliziert wurde. Er ging so vor: die Salbe wurde mehrmals am Rücken appliziert und die so vorbehandelte Haut wurde während 3 Minuten mit einer Höhensonne (Original Hanau) bestrahlt. Nach mindestens 3-maliger Vorbehandlung der Haut mit der Salbe war eine deutliche Hemmung des Erythems im Vergleich mit dem Kontrollfeld festzustellen. Bei nur einmaliger Vorbehandlung der Haut und nachfolgender Bestrahlung war die Abschwächung dagegen ohne Bedeutung. Keine Abschwächung der Reaktionsstärke war auch dann zu beobachten, wenn die Salbe auf die schon bestrahlte Haut sofort nach der Bestrahlung appliziert wurde. Auch das schon ausgebildete Erythem liess sich durch mehrmalige Einreibung der Salbe nicht mehr abschwächen. P o z e n e l kam zum Schluss, dass diese Erythemhemmung auf die antientzündlichen Eigenschaften der Butazolidin-Salbe beruht. Um eine Filterwirkung der Butazolidin-Salbe auszuschliessen, verglich er die Filterwirkung einer gleichmässig verteilten, auf einer Glasplatte aufgetragenen, dünnen Salbenschicht verschiedener Sonnenschutzsalben mit der Filterwirkung der Butazolidin-Salbe. Daraus ging hervor, dass bei der Butazolidin-Salbe und ihrer Salbengrundlage keine Filterwirkung auftrat, weil eine unter der Glasschicht liegende photographische Platte eine ausreichende Schwärzung aufweist, während dies bei den übrigen Sonnenschutzsalben nicht der Fall war. Um diese Befunde nachzuprüfen und um die Problematik der Butazolidin-Wirkung auf das UV-Erythem beim Menschen besser zu definieren, wurden in der Städtischen Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Zürich verschiedene Untersuchungen beim Menschen unternommen.

Das UV-Erythem kommt in der Natur als Sonnenbrand vor: der UV-Anteil der Sonnenstrahlen ist dafür verantwortlich. Zu praktischen und wissenschaftlichen Zwecken lässt sich aber das UV-Erythem in einer viel einfacheren Art und Weise mit Quarzlampen erzeugen. Je nach der Wellenlänge lassen sich 3 UV-Fraktionen unterscheiden: UV-A (langwellig), UV-B (mittelwellig) und UV-C (kurzwellig).

Von praktischer Bedeutung im Fall von experimentellen Untersuchungen ist es zu wissen, dass das Sonnenspektrum auf der Erdoberfläche kein UV-C enthält. Wenn man deshalb die Wirksamkeit einer Sonnenschutzsalbe anhand von Quarzlampen studieren will, muss man die UV-C abfiltern, sonst bekommt man zu grosse Schutzfaktoren: Der Schutzfaktor ist definiert als das Verhältnis zwischen der Erythemschwelle für die mit der Schutzsalbe vorbehandelte Haut und der Erythemschwelle der nicht behandelten Haut.

Besonders UV-B und -C sind stark erythematogen und zwar mit einem Wirkungsmaximum für Wellenlängen im Bereich von 250 m μ bzw. 297 m μ , wie R o t t i e r nachweisen konnte. Nach T r o n n i e r ist es möglich, ein schwaches UV-Erythem auch durch eine genügend grosse UV-A-Menge zu bekommen. Eine andere Wirkung der UV auf die Haut ist die Pigmentierung. Man unterscheidet dabei eine Sofortpigmentierung, die durch UV-A bedingt ist und auf oxydativer Dunkelung schon vorhandenem, farblosen Pigment beruht (Miescher und Minder), und eine durch UV-B verursachte indirekte Pigmentierung (echte Pigmentneubildung). Die Sofortpigmentierung spielt kosmetisch eine Rolle und deshalb sollten die zu kosmetischen Zwecken hergestellten Sonnenschutzsalben die UV-A nicht abfangen. Wenn andererseits die Sonnenschutzsalben als Prophylaktikum für Lichtdermatosen angewendet werden, muss verlangt werden, dass auch das UV-A abgefiltert wird. Das letzte ist nämlich für verschiedene Lichtdermatosen verantwortlich.

Phenylbutazon (3,5-Dioxy-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolin) oder mit der Firma-bezeichnung der J.R. Geigy AG, Basel Butazolidin^R wurde im Jahre 1946 von H. S t e n z l im Rahmen seiner Arbeiten über Pyrazolon- und Pyrazolidinderivate synthetisiert.

Von grosser Bedeutung für unsere Versuche ist die Absorptionskurve einer Butazolidin-Lösung in bezug auf die UV. Aus derselben geht hervor, dass die UV-C in grosser Menge, die UV-B ganz gering und die UV-A gar nicht abgefiltert werden. (Vgl. Abb. 1)

In bezug auf die Frage der Beeinflussung des UV-Erythems durch Butazolidin stehen in der Literatur verschiedene Angaben. Dabei wurde das UV-Erythem meistens als Entzündungsmodell gebraucht, um die Wirkung antiphlogistischer Stoffe auf den Entzündungsvorgang zu studieren.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507217_0009

W i l h e l m i und P u l v e r gelang es, durch Vorbehandlung der enthaarten Haut von Meerschweinchen mit einer 10 - 20%-igen Butazolidin-Salbe und Bestrahlung derselben mit einer Quarzlampe das UV-Erythem weitgehend zu hemmen. Die selben Autoren konnten bei mit Quarzlampen bestrahlten Meerschweinchen eine Abschwächung des UV-Erythems durch parenterale Butazolidin-Zufuhr in einer Dosierung von 150 mg/kg feststellen. Es ist hier zu bemerken, dass die höchste Butazolidin-Dosierung beim Menschen für therapeutische Zwecke 18 mg/kg Körpergewicht beträgt. Ähnliche Befunde wurden von B a v i n , W i n d e r , K a d a t z , A d a m s und C o b b , C u r r i e und H a b e r l a n d erhoben.

Nach S e i d e l und K n o b l a u c h können therapeutische Dosen von Butazolidin das UV-Erythem beim Menschen deutlich hemmen. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch G e y e r , K e i b l und der schon erwähnte P o z e n e l. Die letzt genannten Autoren gingen so vor:

Ein Hautareal wurde während drei Minuten mit einer Hanau-Lampe bestrahlt. Die UV-Reaktion wurde mit einem Reflektionsphotometer in verschiedenen Zeitabständen gemessen. Dann bekam die Versuchsperson Butazolidin als Spritze (i.m.) oder als Zäpfchen in einer Dosierung von 600 bis 850 mg/die während 3 Tagen. Am Morgen des dritten Tages wurde ein neues Hautfeld bestrahlt und die Reaktion wieder gemessen. Die abgelesenen Rötungswerte waren deutlich niedriger als bei der Kontrolle. Auffallenderweise war eine solche Schutzwirkung auf das UV-Erythem nicht festzustellen, wenn ähnliche Versuche mit Corticosteroiden ausgeführt wurden. Die Autoren kamen deshalb zum Schluss, dass die antiphlogistischen Eigenschaften von Cortison und Phenylbutazon auf zwei grundsätzlich verschiedenen Mechanismen beruhen. Es ist zu erwähnen, dass H. H u b e r im Rahmen seiner Versuche in der Städtischen Poliklinik für Hautkrankheiten der Stadt Zürich eine eindeutige Abschwächung des UV-Erythems nach Triamcinolon-Einnahme nachweisen konnte.

E I G E N E V E R S U C H E

Technik der Versuchsanordnung

Es wurde zuerst die lokale Wirkung von Phenylbutazon auf der Haut untersucht: Man benutzte dazu die 5%-ige Butazolidin-Salbe der Firma J.R. Geigy AG. Die Versuche wurden teilweise mit der gesamten UV-Strahlung einer Quarzlampe, teilweise mit einzelnen Fraktionen ausgeführt. Als Bestrahlungsquelle wendete man eine Höhensonne Original Hanau an, wenn es sich darum handelte, alle UV-Fraktionen zusammen zur Anwendung zu bringen. Man bediente sich dagegen einer Kromeyer-Kontaktlampe mit 2 verschiedenen Filtern, wenn nur das UV-A oder das UV-B nötig waren. Im ersten Fall wurde zwischen der Strahlungsquelle und der Haut ein Filter WG4 der Firma Schott (nur für Wellenlängen oberhalb 315 m μ durchlässig, d.h. UV-A-Bereich) zwischengeschaltet, im zweiten Fall ein Filter WG5 (1 mm Dicke: durchlässig nur für Wellenlängen oberhalb 290 m μ).

Als Bestrahlungsobjekt hat man immer den Rücken gewählt. Die zu bestrahlenden Hautfelder wurden mit improvisierten Karton-Schablonen begrenzt. Nur im Fall des UV-A bedient man sich der Oberarmhaut. Um die Wirkung eines Stoffes auf das UV-Erythem zu beurteilen, muss man die verschiedenen Erythemstärkegrade definieren. Dazu hat man natürliche und technische Mittel zur Verfügung. Als technische Mittel kommen Farbenskala, Photometer usw. in Frage (vgl. M. G ü n t h a r d t: Diss.). Man kann aber die Erythemstärke mit natürlichen, und deshalb einfacheren, aber trotzdem nicht ungenaueren Mitteln beurteilen. Dabei kann man z.B. die für die Erythemschwelle notwendige Bestrahlungszeit feststellen. Man bestrahlte verschiedene Hautfelder mit aufsteigenden Zeitwerten bis man die erste eindeutig sichtbare Reaktion bekommt: Im Rahmen unserer Versuche wurde diese erste eindeutig sichtbare Reaktion als Schwelle angenommen. Diese Schwelle wird durch erythemschützende Stoffe erhöht. Man kann dazu das Erythem noch nach morphologischen Kriterien oder nach der Stärke des Farbtones beurteilen. Zum Zweck haben wir die Klassifizierung nach K ü n z l i ausgewählt:

0	Keine sichtbare Reaktion
001	Sehr schwache, gerade noch sichtbare Reaktion
.01	Schwaches, fleckiges Erythem
1	Schwaches, gleichmässig hellrotes Erythem
2	Mässig starkes Erythem
3	Starkes, tief rotes Erythem

Die UV-Reaktion wurde immer nach 24 Stunden abgelesen und beurteilt.

Wirkung der Butazolidin-Salbe auf der mit UV-A bestrahlten Haut

Es wurde die Frühpigmentierung bei 4 Versuchspersonen ausgelöst. Man wendete dazu eine Kromeyer-Lampe mit vorgeschalteten WG4-Filtern an. Die von M i e s c h e r und M i n d e r benötigten Bestrahlungszeiten betrugen 2 bis 3 Stunden. Bei 2 unserer Versuchspersonen war schon nach einer halben Stunde eine eindeutige Frühpigmentierung nachweisbar, bei den übrigen zwei nach 45 Min. Der gleiche Versuch wurde nach Vorbehandlung der zu bestrahlenden Haut mit Butazolidin-Salbe wiederholt. Dabei wurde eine ungefähr gleiche Salbenmenge auf der selben Hautfläche während 3 Min. eingerieben. Bei allen Versuchspersonen war kein Unterschied in der Ausprägung der Frühpigmentierung zwischen der vorbehandelten Haut und der Kontrolle feststellbar.

Es lässt sich somit aussagen, dass lokal appliziertes Butazolidin keinen Einfluss auf die Frühpigmentierung ausübt.

Wirkung von lokal appliziertem Butazolidin auf das UV-B-Erythem

Es wurden Versuche ausgeführt, um eine eventuelle Schutzwirkung der Butazolidin-Salbe auf das UV-B-Erythem festzustellen.

Man arbeitete dabei mit einer Kromeyer-Lampe: Das UV-C wurde mit einem entsprechenden Filter abgefangen. Man konnte so eine UV-Strahlung bekommen, die ungefähr derjenigen der Sonne entspricht: nur Wellenlängen oberhalb von 290 mμ.

Es wurde zuerst am Rücken von 10 Versuchspersonen die Erythemschwelle bestimmt. Am folgenden Tag untersuchte man die Wirkung von Butazolidin unter Form von Salbe

und von Lösung (5%-ige Lösung in Diaethylphtalat) und gleichzeitig auch der Placebo-Lösung (Diaethylphtalat) auf das UV-B-Erythem. Eine erste Reihe von Hautfeldern wurde mit der Butazolidin-Lösung mehrmals gepinselt, eine zweite Reihe wurde während drei Minuten mit einer Butazolidin-Salbe eingerieben, eine dritte Reihe wurde mit der Placebo-Lösung vorbehandelt. In aufsteigenden Zeitwerten bestrahlte man diese 3 Reihen von Hautfeldern. Dazu wurden noch 2 unbehandelte Reihen bestrahlt, die sofort nach der Bestrahlung mit Butazolidin-Salbe bzw. -Lösung nachbehandelt wurden.

Die Befunde waren die folgenden:

1. Die vor der Bestrahlung auf der Haut gepinselte Butazolidin-Lösung hat die UV-Reaktion bei 5 Versuchspersonen gar nicht beeinflusst. Bei 5 anderen war dagegen eine geringe Schutzwirkung festzustellen.
2. Die Aufpinselung der Butazolidin-Lösung sofort nach der Bestrahlung verursachte keine Beeinflussung der Reaktion in 6 Fällen, in 4 Fällen war eine unsignifikante Abschwächung vorhanden.
3. Die Vorbehandlung der Haut mit der Butazolidin-Salbe bedingte eine etwas grössere Schutzwirkung als es bei der mit Butazolidin-Lösung behandelten Haut der Fall gewesen war.
4. Die sofort nach der Bestrahlung applizierte Butazolidin-Salbe verursachte in einem Fall keine Beeinflussung des Erythems, in 3 Fällen war sogar eine leichte Verstärkung zu verzeichnen.
5. Die vor der Bestrahlung applizierte Placebo-Lösung verursachte bei 5 Versuchspersonen keine Beeinflussung, bei weiteren 5 eine unsignifikante Abschwächung.

Bei allen Versuchspersonen wurde gleichzeitig die Wirksamkeit der Lichtschutz-crème Contralum geprüft. Dieses Präparat erwies sich als ein sehr gutes Sonnenschutzmittel. Der durchschnittliche Schutzfaktor betrug 4,5.

Die erhobenen Befunde sind in Abb. 2 graphisch dargestellt.

Versuche an der Sonne

Nachdem man mit Quarzlampenversuchen feststellen konnte, dass eine an der Haut vor der Bestrahlung applizierte Butazolidin-Salbe bzw. -Lösung im Stande war, das UV-B-Erythem leicht abzuschwächen, wurde die Wirkung des selben Präparates unter Salbenform auf das unter natürlichen Bedingungen vorkommende UV-Erythem, nämlich auf den Sonnenbrand, studiert.

Es war zu vermuten, dass diese Sonnenversuche nur eine Bestätigung von dem hätte ergeben können, was die Quarzlampenversuche mit dem Filter WG5 hatten feststellen lassen, d.h. eine leichte Abschwächung der Reaktion.

Die Versuche an der Sonne wurden in Carena (Val Morobbia, Kt. Tessin, Schweiz, 958 m.ü.Meer) an 2 sonnigen Tagen gegen Ende März 1965 ausgeführt.

Es wurden mit Kartonschablonen 2 Reihen von je 3 Hautfeldern (3 x 3 cm) am Rücken begrenzt. Eine Reihe diente als Kontrolle, die Hautfelder der zweiten Reihe wurden mit Butazolidin-Salbe während 3 Minuten eingerieben. Man liess dann die Sonne während 60, 90 und 120 Min. einwirken. Nach der Sonnenexposition war bei allen 6 Versuchspersonen eine mehr oder weniger ausgesprochene Frühpigmentierung ohne einen Stärkeunterschied zwischen den Reihen feststellbar. Das Sonnenerythem wurde nach 24 Stunden abgelesen. Bei einer gut pigmentierten Versuchsperson war kein Erythem vorhanden, dagegen war die Frühpigmentierung besonders ausgeprägt. Bei den übrigen 5 Versuchspersonen war schon nach einer Stunde eine ausgesprochene Reaktion bei den Kontrollfeldern nachzuweisen. Bei den mit der Salbe vorbehandelten Feldern war die Reaktionsstärke leicht abgeschwächt. Nach einer Stunde war bei 3 Versuchspersonen nur eine Erythemspur vorhanden, sonst war die Reaktionsstärke entweder gleich wie bei der Kontrolle oder leicht abgeschwächt. (Vgl. Abb. 3)

Man kann deshalb sagen, dass die Butazolidin-Salbe eine leichte abschwächende Wirkung auf das Sonnenerythem auszuüben vermag, wenn sie vor der Bestrahlung appliziert wird. Die Schutzwirkung ist aber so gering, dass eine praktische Anwendung als Sonnenschutzsalbe nicht in Frage kommt.

Wirkung von lokal appliziertem Butazolidin auf das UV-C-Erythem

Es wurden dann Versuche unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt, wie im Fall der Versuche von P o z e n e l, d.h. man bestrahlte die Haut mit der Gesamt-UV-Strahlung. Die Bestrahlung fand mit 2 verschiedenen Hanau-Lampen statt. Ein Teil der Versuche wurde in Zürich ausgeführt. Wegen Schwierigkeiten im Finden von Versuchspersonen wurde die Fortsetzung der Versuche in Giubiasco (Kt. Tessin) durchgeführt, wo man mit einer etwas schwächeren Hanau-Lampe arbeitete. Dabei waren die Bestrahlungszeiten etwas länger als in Zürich und man wählte einen kürzeren Fokus-Haut-Abstand aus (30 cm anstatt 50 cm).

Die erste Versuchsserie bestand aus 4 Versuchspersonen, die zweite aus 6. Man ging grundsätzlich gleich wie bei den vorhergehenden Versuchen vor. Man stellte 3 Hautfeldreihen her: eine Kontrollreihe, eine Reihe für die mit Salbe vorbehandelte Haut und eine dritte Reihe, bei der die Haut sofort nach der Bestrahlung mit Butazolidin-Salbe behandelt wurde. Bei einigen Versuchspersonen wurden zusätzliche Reihen hergestellt, um die Wirkung einer Butazolidin-Lösung und einer Placebo-Salbe vor und nach der Bestrahlung zu studieren.

Die Reaktion wurde nach 24 Stunden abgelesen. Die Befunde waren die folgenden:

1. Bei den mit Butazolidin-Salbe vorbehandelten Hautfeldern war die UV-Reaktion weitgehend gehemmt. Die Hemmung war einerseits durch eine Erhöhung der Schwelle auf das 4-fache, andererseits durch schwächere Rötungswerte gekennzeichnet. Der Schutzfaktor (Q) betrug ungefähr 4.
2. Die sofortige Applikation der Butazolidin-Salbe auf die bestrahlte Haut hat praktisch keinen Einfluss auf die Ausprägung der Reaktion. In einigen Fällen war eine unsignifikante Schutzwirkung feststellbar, in anderen Fällen war sogar eine leichte Verstärkung, in den meisten Fällen blieb die Reaktion unverändert.
3. Bei 2 Versuchspersonen wurde zusätzlich eine Butazolidin-Lösung in Diaethylphtalat und die Placebo-Lösung vor und nach der Bestrahlung geprüft. Bei der mit Butazolidin-Lösung vorbehandelten Haut war keine Beeinflussung der Reaktion vorhanden: man muss sagen, dass die Haut dabei ganz kurz gepinselt wurde und der negative Befund könnte sich so erklären lassen, dass die auf die Haut gebrachte Menge von Wirkstoff zu klein war, um die Schutzwirkung auftreten zu lassen.

Wenn die Butazolidin-Lösung erst nach der Bestrahlung auf die Haut gepinselt wurde, war die Reaktion entweder unverändert im Vergleich mit den Kontrollfeldern oder sogar verstärkt. Da diese auffallende Verstärkung auch bei Fällen vorhanden war, die mit Butazolidin-Salbe oder mit Salbengrundlage sowie mit Diaethylphtalat nachbehandelt wurden, darf man annehmen, dass die Bestrahlung die Haut gegenüber diesen lokal angewendeten Stoffen überempfindlich macht.

4. Bei Vorbehandlung der Haut mit Placebo-Salbe war die Reaktion entweder unverändert oder nur unsignifikant abgeschwächt.

Aus diesen Befunden, die in der Abb. 4 graphisch dargestellt worden sind, lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- a) Die Vorbehandlung der Haut während 3 Minuten mit Butazolidin-Salbe bedingt eine ausgesprochene Abschwächung des durch UV-C-bedingten Erythems. Das Fehlen einer entsprechenden Abschwächung durch Vorbehandlung der Haut mit der Placebo-Salbe gestattet, den Schluss zu ziehen, dass nur Butazolidin für diese Schutzwirkung in Frage kommt.
- b) Die sofortige Nachbehandlung der Haut mit Butazolidinsalbe hat praktisch keine Beeinflussung der UV-Reaktion zur Folge.

Es lohnt sich vielleicht, darin hinzuweisen, dass schon eine einmalige Vorbehandlung der Haut während 3 Minuten genügt, um die UV-Reaktion zu beeinflussen, im Gegensatz zu den Beobachtungen von P o z e n e l.

Besprechung der Befunde

Die mit verschiedenen UV-Fraktionen ausgeführten Versuche gestatten die Schlussfolgerung, dass die lokale Anwendung von Butazolidin die UV-Reaktion der Haut zu hemmen vermag, wobei die hemmende Wirkung besonders ausgesprochen in Bezug auf das UV-C-Erythem ist, sehr gering dagegen im Fall von UV-B-Erythem.

Es stellt sich jetzt die Frage, worauf diese je nach der UV-Fraktion verschieden ausgeprägte Schutzwirkung beruht.

In der schon erwähnten Arbeit von P o z e n e l wird diese Schutzwirkung auf einen rein antiphlogistischen Mechanismus zurückgeführt: d.h. das durch die Haut eingedrungene Butazolidin wirkt direkt hemmend auf die durch die UV-Einwirkung erzeugte entzündliche Reaktion der Kapillaren. Wenn aber die Schutzwirkung antiphlogistischer Natur wäre, sollte diese gleich stark sein im Fall von UV-B- wie UV-C-Erythem. Dazu sollte man eine mehr oder weniger ausgesprochene Schutzwirkung beobachten können, wenn man die Butazolidinsalbe sofort nach der Bestrahlung anwendet, was aber nie der Fall war. Ein Schutzmechanismus antiphlogistischer Natur scheint somit nicht in Frage zu kommen. Man hat dagegen genügende Gründe, um anzunehmen, dass der Schutzmechanismus rein physikalischer Natur sein soll, d.h. die UV-Strahlen, besonders das UV-C, könnten durch Butazolidin abgefiltert werden und würden deshalb ihre erythematischen Eigenschaften verlieren. Wenn man die Absorptionskurve einer Butazolidinlösung in Bezug auf UV analysiert (vgl. Abb.1), fällt es auf, dass die Absorptionskurve ihren Höhepunkt bei dem UV-C besitzt, dann fällt sie ganz steil ab, um bei $310\text{ m}\mu$ die Nulllinie zu erreichen. Bei Wellenlängen um $297\text{ m}\mu$ (Wirkungsmaximum des UV-B) betragen die Absorptionswerte im Bereich des UV-C. Wenn man jetzt die Haut mit Butazolidin während 3 Minuten einreibt kommt es in den äußerlichen Epidermisschichten (d.h. wo normalerweise die UV-Strahlen zur Wirkung gelangen) zu einer genügenden Butazolidinanreicherung, um das UV-C im grossen Teil abzufangen: das UV-B dagegen, da es nur in kleinen Mengen abgefiltert wird, geht im grossen Teil hindurch, und vermag noch, wenn auch abgeschwächt, erythematisch zu wirken.

Eigene Versuche zum Beweis der Butazolidinfilterwirkung

Um die aus den vorherigen Versuchen zu vermutende Filterwirkung von Butazolidin eindeutig zu beweisen, wurde der folgende Versuch bei 2 Versuchspersonen ausgeführt:

Mit 2 Filtergläsern WG 8 (für alle UV durchlässig) wurde eine Küvette hergestellt. Die mit der Placebo-Lösung bzw. mit der Butazolidinlösung gefüllte Küvette wurde zwischen einer Kromeyerlampe und der zu bestrahlenden Haut gestellt. In dieser Anordnung wurden 2 Hautfelderreihen bestrahlt. Im Fall von Placebo-Lösung bekam man eine Schwelle bei 6 bzw. 7 Minuten. Im Fall von Butazolidinlösung waren die 2 Schwellenwerte 15 bzw. 17 Minuten.

Diese Erhöhung der Schwelle auf mehr als das Doppelte kann nur auf einer Reinfilterwirkung von Butazolidin beruhen.

Einfluss der inneren Butazolidin-Anwendung auf das UV-Erythem

Um die Befunde der verschiedenen, in der Literatur erwähnten Autoren, nachzuprüfen, nach denen die innerliche Butazolidin-Anwendung sowohl beim Meerschweinchen wie beim Menschen eine Schutzwirkung auf das UV-Erythem ausübt, wurden bei 10 Versuchspersonen entsprechende Versuche ausgeführt.

Die Versuchsanordnung war die folgende:

Es wurden 4 Hautfelder am Rücken in zeitlich progressiven Dosen (2, 4, 6 und 8 Minuten) mit einer Hanau-Lampe bestrahlt. Nach 24 Stunden wurde die Reaktion abgelesen. Dann wurde Butazolidin während drei Tagen, aus praktischen Gründen unter Tablettenform, in einer Dosierung von 600 bis 800 mg/Tag je nach Körpergrösse, verabfolgt. Nach 2 Behandlungstagen wurde die Bestrahlung wieder ausgeführt. Die Erythemwerte waren vor und nach der Butazolidin-Verabfolgung praktisch gleich: In keinem Fall konnte man eine überzeugende Abschwächung der Reaktion nach Einnahme des Medikamentes nachweisen.

Diskussion

Die ausgeführten Versuche gestatten die folgenden Schlussfolgerungen:

1. Die lokale Anwendung von Butazolidin unter Salbenform vermag die UV-Reaktion abzuschwächen. Die abschwächende Wirkung ist besonders ausgesprochen im Fall von UV-C, sehr gering im Fall von UV-B. Die UV-A Reaktion bleibt unbeeinflusst. Die Schutzwirkung in bezug auf UV-C und B ist rein physikalischer Natur, d.h. sie beruht auf einer Filterung der Strahlen. Eine antientzündliche Wirkung scheint uns sehr unwahrscheinlich und das aus folgenden Gründen:
 - a) Die sofort nach der Bestrahlung applizierte Salbe brachte keine Beeinflussung der Reaktion mit sich.
 - b) Die Schutzwirkung ist viel ausgesprochener im Fall von UV-C, sehr gering im Fall von UV-B. Eine solche Diskrepanz ist mit der Hypothese der anti-entzündlichen Wirkung schwer zu erklären.

Die Schutzwirkung physikalischer Natur stützt sich auf folgende Argumente .

- a) Die Schutzwirkung ist wellenlängenabhängig und entspricht mehr oder weniger dem Absorptionswert der Butazolidin-Lösung in vitro.
- b) Die Schutzwirkung ist auch dann vorhanden, wenn jeder Kontakt zwischen der Haut und Butazolidin vermieden wird wie im Fall des Versuches mit der Küvette.

2. Die orale Butazolidin-Einnahme hat keine Wirkung auf die UV-Reaktion. Das steht in Widerspruch mit den Befunden verschiedener Autoren sowohl beim Meerschweinchen wie beim Menschen. Im Fall vom Meerschweinchen kann man sagen, dass die verabfolgten Dosen viel grösser waren als beim Menschen und zwar ungefähr 8-mal grösser. Es ist deshalb denkbar, dass eine so grosse Dosierung eine Schutzwirkung auszuüben vermag. Schwieriger zu erklären ist der Widerspruch mit den Befunden von G e y e r, K e i b l und P o z e n e l beim Menschen. Wenn man von der Ablesungstechnik des Erythems absieht, wurde ungefähr die gleiche Versuchsanordnung angewendet.

Kritik der Versuche von Pozenel

Der von P o z e n e l erbrachte Beweis zur Ausschliessung einer Filterwirkung von Seiten der Butazolidin-Salbe ist nicht überzeugend. Eine photographische Platte zeigt eine ganz andere Reaktion gegenüber den Lichtstrahlen als die menschliche Haut. Sie reagiert insbesondere nicht nur auf die UV, sondern auch auf die sichtbaren Strahlen. Man sollte dazu präzisieren, dass das gewöhnliche Glas alle UV abfängt. Eine Prüfung der Filterwirkung der UV ist aus diesem Grunde kaum denkbar. Die gewöhnlichen Sonnenschutzsalben enthalten Farbstoffe und haben deshalb eine Filterwirkung auch auf das sichtbare Licht. Die Schwärzung der Photoplatte im Fall der Butazolidin-Salbe ist dadurch bedingt, dass diese fast farblose Salbe das sichtbare Licht in grosser Menge durchlässt.

log. E (Extinktionskoeffizient)

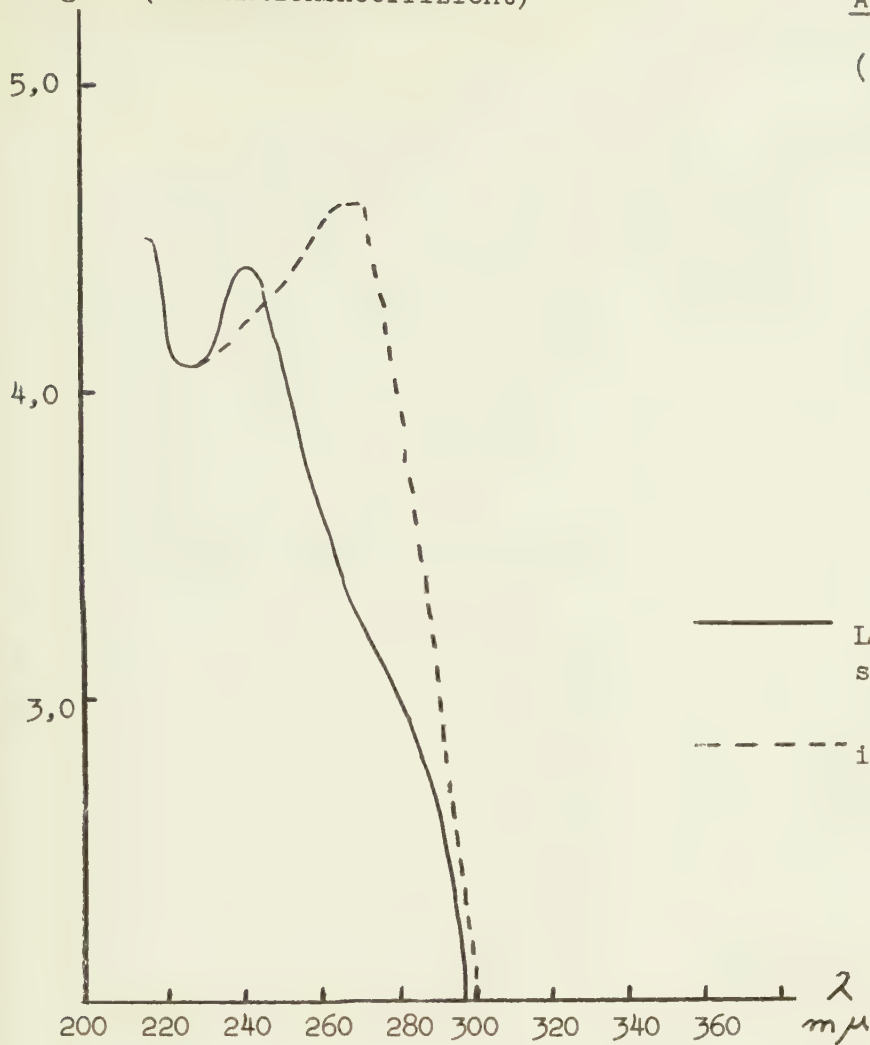


Abb. 1 UV-Absorptionsspektren von Butazolidin
(aus v. Rechenberg: Butazolidin)

Erythemstärke

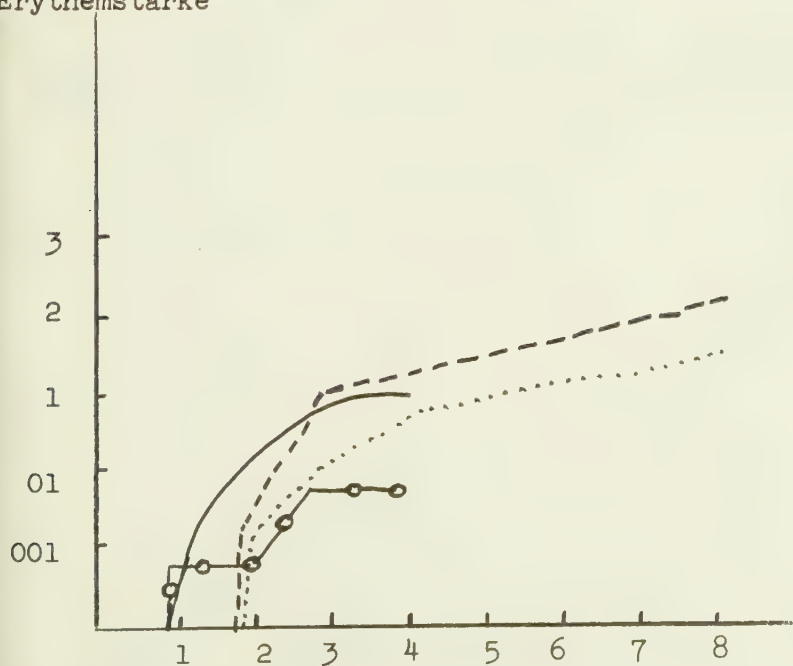


Abb. 2 Graphische Darstellung des UV-B-Erythems
(Durchschnittswerte von 10 Versuchspersonen)

— Kontrolle

—○— Butazolidin-Salbe vor der Bestrahlung

- - - Butazolidin-Lösung nach der Bestrahlung

... Butazolidin-Lösung vor der Bestrahlung

Bestrahlungszeit (Min.)

Erythemstärke

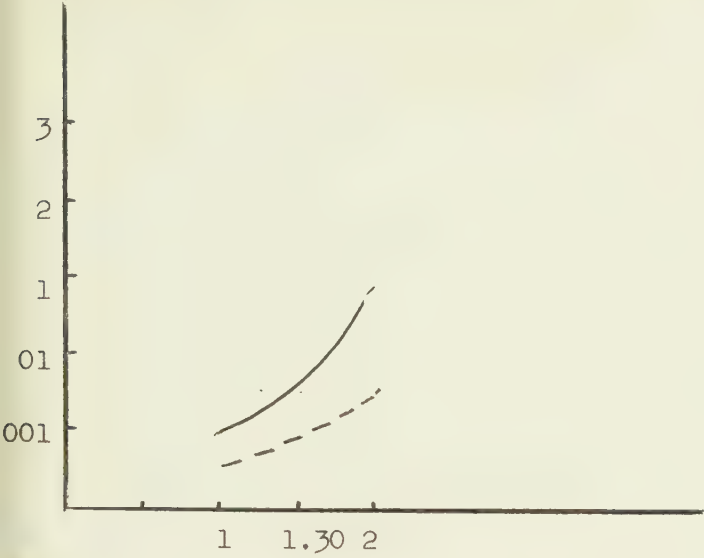


Abb. 3 Graphische Darstellung der Sonnenerytheme
(Durchschnittswerte von 6 Versuchspersonen)

— Kontrolle
- - - nach Butazolidin-Vorbehandlung der Haut

Expositionszeit (Std.)

Erythemstärke

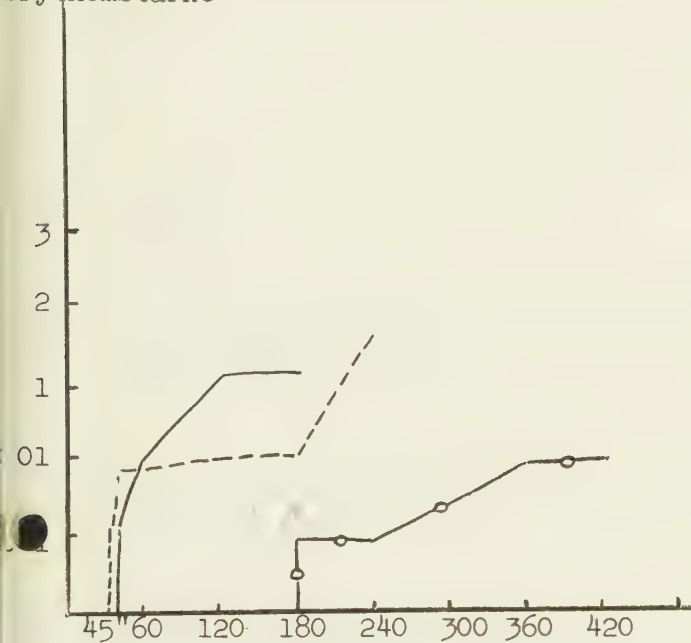


Abb. 4a Graphische Darstellung des UV-C-Erythems
(Durchschnittswerte von 4 Versuchspersonen)

— Kontrolle
- - - Butazolidin-Salbe nach der Bestrahlung
—○— Butazolidin-Salbe vor der Bestrahlung

Bestrahlungszeit (Sek.)

Erythemstärke

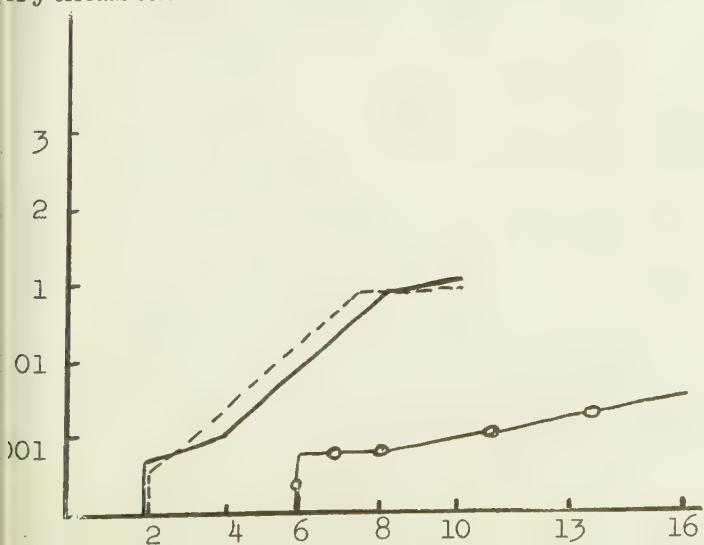


Abb. 4b Graphische Darstellung des UV-C-Erythems
(Durchschnittswerte von 6 Versuchspersonen)

— Kontrolle
- - - Butazolidin-Salbe nach der Bestrahlung
—○— Butazolidin-Salbe vor der Bestrahlung

Bestrahlungszeit (Min.)

Zusammenfassung

Es wurden verschiedene Versuche ausgeführt, um die von P o z e n e l festgestellte Schutzwirkung einer Butazolidin-Salbe auf das UV-Erythem beim Menschen nachzuprüfen. und weiter zu untersuchen. Man konnte nachweisen, dass die Schutzwirkung der vor der Bestrahlung eingeriebenen Salbe im Fall von UV-C-Erythem sehr ausgesprochen war, nur gering dagegen im Fall von UV-B-Erythem.

Man konnte demonstrieren, dass der Mechanismus der Schutzwirkung physikalischer Natur ist und nicht antiphlogistischer, wie P o z e n e l angenommen hatte. Dieser beruht auch auf einer Filterwirkung von Butazolidin auf das UV-C und in viel geringerem Masse auf das UV-B.

Die orale Verabfolgung von Butazolidin brachte keine Beeinflussung der UV-Reaktion mit sich, im Gegensatz zu den Befunden anderer Autoren.

Riepilogo

Allo scopo di confermare e meglio studiare l'effetto protettore esplicato da una pomata al fenilbutazone sull'eritema da raggi ultravioletti constatato da P o z e n e l vennero eseguite alcune esperienze sull'uomo presso il policlinico dermatologico della città di Zurigò.

Si poté in particolare constatare una notevole inibizione dell'eritema da ultravioletti C applicando la pomata prima dell'irradiazione, mentre nei riguardi dell'eritema da ultravioletti B la protezione fu minima.

Contrariamente a quanto sostenuto da P o z e n e l, si poté dimostrare che l'effetto protettore non era di natura antiflogistica, ma era unicamente condizionato dall'assorbimento degli ultravioletti C e in minima parte degli ultravioletti B da parte del fenilbutazone. La somministrazione del fenilbutazone per via orale non esplicò nessun influsso sull'intensità dell'eritema da raggi ultravioletti, contrariamente a quanto sostenuto da vari autori.

Literaturverzeichnis

- Burckhardt, W. Photobiologie der Haut
Der Hautarzt 16, 49 (1965)
- Burckhardt, W. Das Licht als pathogene Noxe
Aerztliche Monatshefte 3, 627 (1946)
- Geyer, G., E. Keibl und
H. Pozenel Ueber den Einfluss von Phenylbutazon und
Cortison auf das UV-Erythem beim Menschen
Rheumaforschung 19, 266 (1960)
- Günthardt, M. Technik der Beurteilung des UV-Erythems der Haut
Inaugural-Diss. med. Fak. Zürich (1965) (im Druck)
- Huber, H.R. Experimentelle Untersuchungen über das Kimmingsche
Lichtband.
Inaugural-Diss. med. Fak. d. Universität Zürich
- Künzli, R. Die Beeinflussung des UV-Erythems durch Bestrahlen
der abgekühlten und nassen Haut
Inaugural-Diss. med. Fak. d. Universität Zürich
(1950)
- Miescher, G., H. Minder Untersuchung über die durch langwelliges UV her-
vorgerufene Pigmentdunkelung
Strahlentherapie 66, 6 (1939)
- Pozenel, H. Der lokale Einfluss von Phenylbutazon auf das
UV-Erythem beim Menschen
Arzneimittelforschung 13, 809 (1963)
- von Rechenberg, H.K., H.A. Kunz,
R. Denss, B. Exer, R. Pulver,
E.G. Stenger, G. Wilhelmi Butazolidin
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961)
- Rottier, P.B. Erster Internationaler Kongress für Photobiologie
H. Veenman-Verlag, Wageningen (Holland) (1954) S.192
- Tronnier, H. Ueber die UV-Reaktion an der menschlichen Haut
Berliner Med. Verlagsanstalt GmbH (1957)
- Wilhelmi, G., R. Pulver Untersuchungen zur Frage eines peripheren Angriffs-
punktes der Pyrazole bei der antiphlogistischen Wir-
kung
Arzneimittelforschung 5, 221 (1955)

Curriculum vitae

Am 27. Februar 1936 wurde ich in Giubiasco (Kt. Tessin) geboren.

Ich besuchte die Primarschulen in Giubiasco, das "ginnasio" in Bellinzona (collegio F. Soave) und das "liceo" in Ascona (collegio Papio).

Nach der Eidgenössischen Maturitätsprüfung (Typ B), die in Locarno im Jahre 1955 stattfand, begann ich im gleichen Jahr das Medizinstudium an der Universität Zürich.

Ich absolvierte das erste Propedeuticum im Herbst 1956, das zweite Propedeuticum im Frühling 1958 und das Staatsexamen im Sommer 1961.

Vom April 1962 bis Juni 1963 war ich Assistenzarzt an der Abteilung für Innere Medizin des "Ospedale distrettuale" in Locarno.

Vom November 1963 bis November 1964 war ich Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des "Ospedale Civico Lugano".

Von Januar bis Ende März 1965 arbeitete ich an meiner Dissertation in der Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten Zürich.

Gegenwärtig besuche ich den Kurs für Tropenmedizin beim Tropeninstitut in Basel.

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. W. Burckhardt meinen besten Dank aussprechen für das Interesse und die freundliche Aufmerksamkeit, die er mir während der Durchführung dieser Arbeit gezeigt hat.

